

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	福原 誠一郎
主 論 文 題 名				
Enteric Glial Dysfunction Evoked by Apolipoprotein E Deficiency Contributes to Delayed Gastric Emptying (アポリポプロテインE欠損惹起腸管グリア細胞機能不全の胃排出遅延への寄与)				
(内容の要旨)				
<p>胃不全麻痺は糖尿病に起因するものが最も多く、病因の一つに、消化管平滑筋の弛緩に関与する一酸化窒素を産生するneuronal nitric oxide synthase (nNOS) の減少が示唆されている。一方、脂質代謝に関与するアポリポプロテインE (apolipoprotein E; apoE) は、中枢神経系ではグリア細胞から産生され、神経細胞の生存や維持に関与する。同様に腸管神経系でも腸管グリア細胞の存在が明らかになっているが、消化管運動における腸管グリア細胞の役割は未だに不明瞭である。apoEの減少は、脂質異常症や動脈硬化を惹起する他、近年、胃内のnNOS産生を減少させることが報告された。そこで今回、胃運動障害におけるapoEの役割と、腸管神経系の各種細胞の動態を検討した。</p> <p>まず初めに、胃不全麻痺の原因として最も多い糖尿病のモデルとして、2型糖尿病を惹起するdb/dbマウスとそのコントロールであるdb/m+マウスを用いた。胃排出能は動物を生存下で簡便に評価することが可能である<sup>13</sup>C呼气試験法で測定した。腸管神経系の評価は、消化管筋間神経叢の免疫染色を行ない、ニューロンはprotein gene product 9.5 (PGP9.5) を、グリア細胞はglial fibrillary acidic protein (GFAP) をマーカーとした。結果、胃排出遅延はdb/dbマウス全体の27%で認め、同群では血清のapoE濃度がdb/m+マウスや胃排出能が正常なdb/dbマウス群と比較し、有意に減少した。さらに筋間神経叢におけるPGP9.5は、db/dbマウスとdb/m+マウスで差がなかったが、GFAPは胃排出遅延を伴ったdb/dbマウスのみ有意に減少した。</p> <p>次にapoE欠損マウスとその野生型マウスを用いて、同様の実験を行なったところ、40週齢のapoE欠損マウスでは胃排出が有意に遅延した。筋間神経叢の免疫染色では、PGP9.5は差がないものの、GFAPは野生型マウスと比較し、40週齢のapoE欠損マウスで有意に減少した。</p> <p>最後に胃排出遅延を伴ったapoE欠損マウスの胃前庭部に、自己複製能と多分化能を有する神経幹細胞を移植し、胃排出能と筋間神経叢の変化につき検討を行なった。神経幹細胞は、luciferase活性による化学発光とVenus遺伝子による蛍光発光を有したffLucトランスジェニックマウスを用い、生存下かつ組織学的な生着の評価を行なった。その結果、ffLuc陽性の神経幹細胞は胃前庭部に生着し、遅延していたapoE欠損マウスの胃排出能を改善させた。免疫組織学的には、神経幹細胞を移植したapoE欠損マウスの筋間神経叢におけるGFAPが、コントロール群と比較し差を認めなかった。</p> <p>以上の結果より、apoEの欠損は腸管グリア細胞の機能不全を介し、胃排出遅延に関与することが示唆された。さらに多分化能を有した神経幹細胞の胃壁への移植は、グリア細胞の機能回復と胃排出遅延の改善を促すことが考えられた。</p>				